

18

FACULTE DE MEDECINE PARIS-OUEST

Année 1971

Dossier N° 1807 L

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Thierry, Joël LEBOFF

né le 5 avril 1942 à Charenton le Pont (94)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

1971

CONTRIBUTION AU PRONOSTIC DES MELANOMES MALINS
DES MEMBRES INFERIEURS
EN FONCTION DES POSSIBILITES THERAPEUTIQUES ACTUELLES
A PROPOS DE NEUF CAS PERSONNELS

Président : Monsieur A. SICARD, Professeur

FACULTE DE MEDECINE PARIS-ouest

Année 1971

Dossier N° 1807 L

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Thierry, Joël LEBOFF

né le 5 avril 1942 à Charenton le Pont (94)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION AU PRONOSTIC DES MELANOMES MALINS

DES MEMBRES INFERIEURS

EN FONCTION DES POSSIBILITES THERAPEUTIQUES ACTUELLES

A PROPOS DE NEUF CAS PERSONNELS

Président : Monsieur A. SICARD, Professeur



A ma femme

A mon père

A ma mère

A mon frère

A mon beau-père

A mon beau-frère

A mes amis

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur SICARD

Chirurgien des Hôpitaux

Professeur de Clinique Chirurgicale à la Faculté

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Directeur du centre de traitement des tumeurs

du Groupe Hospitalier PITIE-SALPETRIERE.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la Présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre reconnaissance.

A notre Maître

Monsieur le Professeur agrégé R.A. GUERIN

Maître de Conférence agrégé

Electroradiologiste des Hôpitaux

Chef de service du centre de radiocuriethérapie du
groupe hospitalier PITIE-SALPETRIERE.

Nous lui devons l'idée de ce travail,
ses conseils nous ont été précieux

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur P. SCALI

Ancien Chef de Clinique chirurgicale
Chef de laboratoire à la clinique gynécologique
de la Faculté.

Avec toute notre gratitude pour nous avoir
prêté son aimable collaboration.

A nos Professeurs à la Faculté

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

MESSIEURS

Professeur Agrégé BOCQUET

Docteur LAZARD

Docteur GOZLAND

Professeur DUPUY

Professeur AUQUIER

Professeur Agrégé BISMUTH

Professeur Agrégé GUERIN

I - I N T R O D U C T I O N .

Le terme de mélanome s'applique à toutes les tumeurs mélaniques ou à pigment ; bénin, c'est le naevus pigmentaire ; malin, c'est le naevo-carcinome.

Cette dernière variété est considérée à juste titre comme d'une extrême gravité ; dérivé des mélanocytes, le point de départ est, dans la grande majorité des cas, un naevus cutané, et tout le problème réside, par conséquent dans la possibilité d'intervenir avant la cancérisation, ou à son tout début. Il est bien évident que celle-ci est imprévisible, et le plus souvent l'intervention thérapeutique se situe au stade de la malignité. Celle-ci ayant été reconnue extrême, d'après la plupart des observations publiées, on a pu se demander s'il y avait vraiment lieu de mettre en oeuvre une chirurgie plus ou moins mutilante, une radiothérapie, pour éviter que l'évolution poursuive son cours inéluctable.

Or, ces dernières années, de nouvelles armes thérapeutiques ont été introduites dans le domaine de la cancérologie, et bien des auteurs ont tenté de les employer dans le traitement des naevo-carcinomes. Dans la mesure où l'on peut effectuer une appréciation exacte des résultats obtenus, d'après la durée de la survie du malade traité, tout se passe comme si ce pronostic des plus sombres des mélanomes malins ne s'éclaircissait pas dans certains cas traités par chimiothérapie, par lymphographie isotopique, par laser, ces divers moyens pouvant connaître de subtiles associations.

Nous disposons de neuf cas de naevocarcinomes des membres inférieurs, pour lesquels des traitements différents ont été mis en oeuvre : les uns classiques, chirurgie, radiothérapie conventionnelle, les autres plus nouveaux, chimiothérapiques. Malgré le nombre trop restreint de ces observations, se dégage l'impression d'une certaine amélioration des résultats depuis qu'ont été introduites ces mesures cytolytiques nouvelles. Tout récemment, de plus, étant donné les progrès de l'immunothérapie, des essais ont été faits avec des substances susceptibles de renforcer les défenses organiques par la réponse de l'organisme à l'administration de vaccins, antivariolique, B.C.G., à la suite de laquelle apparaissent des anticorps protecteurs.

Sur le conseil de notre Maître, Monsieur le Docteur R.A. GUERIN, qui a bien voulu nous faire suivre des malades porteurs de mélanomes malins des membres inférieurs soumis à diverses méthodes de traitement, nous avons décidé de consacrer notre thèse à une mise au point actuelle des thérapeutiques utilisées dans le traitement de cette redoutable tumeur en cherchant à préciser si l'évolution spontanée pouvait en être modifiée de façon appréciable : ce que ne semblait pas faire jusqu'à ces dernières années le traitement radio-chirurgical classique.

Nous savons bien que le nombre des cas traités, un recul insuffisant, l'absence de critères précis pour estimer un pronostic pré-thérapeutique certain, vont rendre fragiles les conclusions susceptibles d'être dégagées d'une telle étude.

Nous pensons néanmoins que celle-ci aura pour intérêt premier de remettre en question un jugement a priori défavorable qui risque de décourager les efforts thérapeutiques lorsqu'un diagnostic de mélanome malin est porté. Nous n'ignorons pas non plus que certaines techniques sont encore d'utilisation délicate, voire exceptionnelle, applicables seulement avec un personnel et un équipement hautement spécialisés. Mais si les espoirs soulevés par elles se confirment, il est bien évident que tout devra être mis en oeuvre pour que le maximum de malades puissent en bénéficier.

Le but actuel est d'allonger progressivement la survie, ce qui aboutit à une "guérison apparente", l'avenir dira si elle est ou non définitive.

Notre expérience personnelle, bien modeste, se fonde donc sur neuf cas :

- dans six d'entre eux, le traitement a consisté en exérèse chirurgicale et radiothérapie ; les résultats ont été plus que médiocres, la survie a été très brève.

- dans trois cas, nous avons eu recours à des associations diverses, dans lesquelles figurent la chimiothérapie anticancéreuse, dans un cas une lymphographie isotopique. Les survies ont été très sensiblement prolongées, et deux malades sont encore en vie, l'un après cinq ans, l'autre après 16 ans.

Ce chiffre de neuf cas étant notoirement insuffisant pour une appréciation critique des thérapeutiques utilisées, nous ferons appel aux travaux publiés dans la littérature médicale mondiale sur le sujet. Nous pourrons ainsi entreprendre une étude plus fondée, pour laquelle nous avons établi le plan de travail suivant :

- tout d'abord, nous exposerons nos observations personnelles,
- ensuite, nous envisagerons ce que l'on pourrait appeler "l'histoire naturelle" du mélanome malin des membres inférieurs, c'est-à-dire son pronostic en dehors de toute intervention thérapeutique, ou lorsque celle-ci a échoué,
- c'est alors que nous pourrons aborder les différentes méthodes de traitement utilisées jusqu'à ce jour :
chirurgie avec ses diverses modalités, exérèse plus ou moins large, au bistouri simple ou au bistouri électrique ;
irradiation, rayons X, lymphographie isotopique, cobalt, et récemment laser, chimiothérapie, dont l'arsenal s'enrichit pratiquement chaque année d'armes nouvelles et de moyens d'introduction, perfusions régionales ou extra-corporelles, immuno-thérapie enfin, dernière venue, aux applications encore trop peu nombreuses et surtout trop récentes pour permettre autre chose que des aperçus hypothétiques ; mais les recherches semblent en faveur d'une justification de la méthode, étant donné les bases théoriques et les premières constatations.

II - OBSERVATIONS PERSONNELLES.

Les six premiers cas concernent des traitements radio-chirurgicaux :

OBSERVATION I.

Madame P... Geneviève, née le 18 juin 1900, est vue en mars 1963 pour une plaie de la plante du pied droit avec adénopathie inguinale droite. En mai 1963, on pratique un curage ganglionnaire. L'examen histologique conclue : métastases ganglionnaires d'un carcinome peu différencié. On entreprend une radiothérapie : 3000 r (1) sur les champs inguinaux, cruraux, rétro-cruraux.

En janvier 1964, apparaissent des plaques rouges bourgeonnantes au niveau du dos du pied, du bord interne de la jambe et du creux poplité.

Une biopsie des lésions est soumise à un examen histologique : le diagnostic est naevocarcinome.

On poursuit la radiothérapie : 4.000 r sur la jambe droite, et 2.500 r sur le creux poplité du même côté. En février 1964 on pratique une cordotomie en raison des douleurs.

Le décès survient en juin 1964.

Au total : - survie de 15 mois
 - classification TN +
 - doses de rayons X faibles.

(1) Toutes les doses données correspondent à des doses d'exposition au plan cutané.

OBSERVATION II.

Monsieur D... Lucien, né le 26 mars 1902, consulte en novembre 1958 pour deux verrues hémorragiques de la face plantaire du pied droit. Le traitement consiste en contactthérapie.

Le malade est revu en janvier 1960 avec une tuméfaction de quatre centimètres, ayant l'aspect d'un hématome, au niveau de la cicatrice avec tuméfaction bleuâtre ulcérée de prolongement imprécis. On pense à un naevocarcinome, diagnostic confirmé par l'examen du frottis : mélanome malin de type épithélial pigmenté sous-épidermique avec réaction inflammatoire.

L'examen clinique révèle en outre la présence de micro-adénopathies inguinales et axillaires.

On intervient en février 1960 : curage inguinal et rétro-crural, amputation du pied droit par la technique de SYME.

Le décès survient en avril 1960.

Au total : - survie de 17 mois
 - classification TN +

OBSERVATION III.

Madame P... Gilberte, née le 20 août 1911 est opérée en avril 1955 pour naevocarcinome du pied gauche, sur la face dorsale, la lésion étant détruite par électrocoagulation ; un curage inguinal gauche est pratiqué en mars 1956. En avril, on fait une exérèse locale suivie de greffe cutanée.

De mai à août 1956, une radiothérapie de la région inguinale gauche totalisera 4.000 r.

Dès août 1956, survient une récurrence locale au niveau du dos du pied avec tuméfaction inguinale.

En septembre 1956, apparaît une efflorescence pustuleuse de la face interne et de la face antérieure de la cuisse gauche.

En novembre, on procède à l'électrocoagulation du naevocarcinome récidivant du dos du pied, opération faite dans un but purement moral ; le traitement complémentaire consiste en une radiothérapie sur la région inguinale gauche. On y ajoute une chimiothérapie par le THIOTEPA.

Ce qui n'empêche pas l'apparition de volumineux ganglions rétro-cruraux et le décès en février 1957.

Au total :	- survie de 21 mois
	- classification TN +
	- évolution rapide
	- doses de rayons X faibles.

OBSERVATION IV.

Madame B... Yvonne, née le 21 juin 1900, subit en décembre 1958 l'excision en masse d'un durillon ulcéré du talon gauche. L'examen histologique donne : mélanome malin. On pratique alors un curage inguinal gauche : l'histologie indique qu'il ne s'agit pas de métastases.

En novembre 1960, apparaît à la partie externe de la face plantaire du pied gauche une ulcération violacée frangée de petites taches bleues.

Une radiothérapie totalisant 7.000 r entraîne une stabilisation des lésions.

Cependant, en février 1961, apparaissent, sous la croûte cicatricielle de la lésion du pied, des masses bourgeonnantes qui à nouveau reçoivent 3.500 r.

En novembre 1961, en raison des douleurs, on pratique une cordotomie.

La malade décède ce même mois.

Au total : - survie de 3 ans
 - classification TN -
 - doses de rayons X élevées
 - mais radiothérapie tardive.

OBSERVATION V.
=====

Madame L... Odette, née le 12 août 1925, est vue pour un naevus plan évolutif de la cuisse gauche, découvert en octobre 1968.

On pratique une électrocoagulation large. L'examen histologique donne le diagnostic de mélanome malin.

Tout de suite après l'électrocoagulation, on avait fait une contactthérapie totalisant 5.000 r. Devant les données de malignité, on refait trois séances de radiothérapie, 5.000 r chacune, à une semaine d'intervalle.

Actuellement la malade est en bon état.

Au total :	- survie actuelle 2 ans et 4 mois
	- classification T N-
	- doses de rayons X élevées
	- radiothérapie contemporaine de la chirurgie.

OBSERVATION VI.

Madame K... Anne-Marie, née le 6 septembre 1941, consulte dans le service de Monsieur le Professeur LHERMITTE. Le diagnostic est : métastases temporales gauches d'un naevocarcinome du pied droit opéré et diagnostiqué en août 1966.

Le 12 octobre 1967, on procède à une ablation chirurgicale suivie d'irradiation de la région temporale gauche par cobalt.

Au total : - survie actuelle 4 ans et 7 mois
 - classification T N- M+

Les trois dernières observations ont comporté une exérèse chirurgicale de la région, suivie de chimiothérapie.

OBSERVATION VII.

Madame A... Marie, née le 18 octobre 1892, est atteinte en 1957 d'un naevocarcinome du pied gauche, qui est aussitôt opéré.

Dix huit mois plus tard, apparaît une adénopathie inguinale d'abord stable, puis augmentant progressivement de volume. La malade est hospitalisée en septembre 1960 pour volumineuse métastase ganglionnaire inguinale gauche.

On intervient pour réaliser une vaste exérèse cutanée avec exérèse musculaire sous-jacente, mais qui laisse en place une partie de la tumeur.

L'examen histologique est alors : naevocarcinome très infiltrant, nécrotique et vasculaire.

Un traitement post-opératoire au E 39 est pratiqué de décembre 1960 à février 1961.

La malade est revue en juin 1963 pour troubles circulatoires au niveau du membre inférieur gauche. Elle décède en août 1963.

Au total :	- survie de 6 ans
	- classification T N+
	- chirurgie + chimiothérapie
	- pas de radiothérapie
	- cause du décès inconnue.

OBSERVATION VIII.
=====

Madame R... Paulette, née le 22 octobre 1885, est vue en 1955 pour une petite tuméfaction du volume d'une noisette, siégeant à la face externe du genou droit, et rougissant progressivement.

La malade consulte en 1960 devant l'apparition, au voisinage de la lésion initiale, de deux autres petites tuméfactions qui saignent. A l'examen, on constate en outre la présence d'une adénopathie inguinale.

La ponction de l'une des tuméfactions montre la présence de cellules malignes.

Une biopsie donne à l'examen histologique le diagnostic de naevocarcinome.

On intervient en février 1961 et on pratique l'exérèse en un seul bloc des lésions cutanées et lymphatiques. On fera ultérieurement une greffe.

La chirurgie est complétée par une chimiothérapie au E 39. La malade, vue en juin 1970, allait bien.

Au total : - survie actuelle de 15 ans
 - classification T N+
 - chirurgie + chimiothérapie
 - pas de radiothérapie.

OBSERVATION IX.
=====

Madame O... Madeleine, née le 17 septembre 1896, consulte en mai 1966 pour une ulcération datant de cinq mois du talon gauche, en rapport, semble-t-il, avec une piqûre par du houx. De fait, on extrait plusieurs piquants, et il en reste manifestement d'autres in situ.

On pratique une biopsie-exérèse de l'ulcération du talon gauche. L'examen histologique conclue : naeovocarcinome achronique.

Devant un tel diagnostic on reprend l'exérèse de l'ulcération du talon gauche, cette fois exérèse large suivie de greffe cutanée.

En janvier 1967, apparaît une métastase inguino-crurale gauche. On fait un curage ganglionnaire le 14 mars 1967, suivi d'une irradiation par cobalthérapie : 7.200 r par champ ilio-inguinal gauche direct entre mai et juillet 1967. Auparavant on avait pratiqué une radiographie pulmonaire qui ne montra rien d'anormal, et une lymphographie également normale.

En octobre 1967, la malade est revue pour des douleurs au niveau de la cuisse gauche. Le talon va mieux, sans être complètement cicatrisé. Il n'y a pas d'adénopathie inguinale. On entreprend alors une chimiothérapie par METHOTREXATE et 5-FLUORO-URACIL. Mais elle doit être arrêtée en raison de troubles digestifs.

En décembre 1968, apparaît une lésion cutanée à la face interne du mollet droit. La malade est hospitalisée à la SALPETRIERE où l'on pratique un frottis de peau : il ne contient pas d'éléments cellulaires pouvant faire penser à la malignité. Cependant, on entreprend une contactthérapie de la lésion du mollet totalisant 10.000 r, et on pratique à la même époque une lymphographie isotopique.

En mars 1969, on diagnostique une fracture du col fémoral gauche, datant vraisemblablement déjà d'au-moins un mois. Une épreuve au Strontium marqué écarte l'hypothèse d'une métastase osseuse : la radiothérapie dirigée en 1967 sur cette région paraît responsable. La fracture évolue spontanément favorablement et la malade marche à nouveau.

En mai 1969, une scintigraphie hépatique révèle des lacunes évoquant des métastases probables.

La malade est hospitalisée à la SALPETRIERE fin novembre 1970 pour troubles du transit. Les examens complémentaires ne permettent pas de donner une étiologie précise à ces troubles qui d'ailleurs vont régresser spontanément.

La malade est actuellement en bon état général.

Au total :	- survie actuelle de 5 ans
	- classification T N+ M+
	- chirurgie
	- chimiothérapie
	- radiothérapie à doses élevées.

III - PRONOSTIC DU MELANOME MALIN
du MEMBRE INFERIEUR.

Il est admis classiquement et malheureusement maintes fois vérifié que le mélanome malin comporte un pronostic extrêmement sévère, avec une évolution inéluctablement fatale dans un délai de quelques mois à quelques années. Cette gravité est encore accrue lorsque la tumeur siège au niveau des membres inférieurs.

Dans les limites où une appréciation de la survie moyenne est possible, indépendamment du traitement reçu -ou sans mesures thérapeutiques dignes de ce nom- nous allons essayer de préciser ce que nous pourrions appeler "l'histoire naturelle du naevocarcinome cutané", en particulier occupant un membre inférieur. Cette esquisse pronostique nous permettra, avec toute la prudence qui s'impose, d'apprécier l'action thérapeutique des différentes méthodes utilisées.



"C'est une gageure que de vouloir parler de pronostic à propos du mélanoblastome cutané" écrivaient récemment M. MAYER et J. COLON. L'évolution est imprévisible, de petites lésions entraînant rapidement une généralisation, des tumeurs volumineuses pouvant permettre des survies prolongées.

La survie serait sensiblement la même que le naevocarcinome soit vu pour la première fois, ou à l'occasion d'une récurrence ; dans ce dernier cas, la survie étant évidemment calculée à partir du premier traitement. Mais dans la grande majorité des cas il est impossible de préciser le début réel de la tumeur puisque, le plus souvent, il s'agit de la dégénérescence d'un naevus bénin pré-existant, pouvant remonter à loin. Dans certaines formes, certaines localisations, les résultats à cinq ans restent appréciables mais peu de malades survivront plus de dix ans, les proportions variant entre 10 et 20 % selon les séries "malheureuses ou heureuses". Quelques rares observations montrent la possibilité d'une rétrocession de la tumeur, et même sa guérison spontanée, aussi inattendue qu'indiscutable. Il existe donc parfois des possibilités de rejet de la tumeur par l'hôte : ce qui a été le point de départ d'une immunothérapie sur laquelle nous reviendrons plus loin. Le sexe féminin comporterait une tendance à l'amélioration du pronostic, mais la grossesse l'aggraverait ; l'enfance est une condition favorable, mais passée la puberté, le naevocarcinome atteint le maximum de sa malignité, avec évolution adénogène et rapidement métastatique. Chez le sujet âgé, bien que des formes puissent être rapidement évolutives, on peut espérer des rémissions spontanées, des évolutions lentes.

Le mode d'apparition pourrait quelque peu conditionner la gravité : formes congénitales bénignes devenant à un certain moment malignes, au pronostic relativement bon si elles sont rapidement diagnostiquées, formes acquises malignes d'emblée sur peau saine, les plus graves, formes acquises à partir d'une tache pigmentaire, un peu moins graves.

Le traumatisme agissant en tant que facteur déclenchant est à l'origine d'évolutions habituellement graves : grattage, frottement, biopsie intempestive plutôt que traumatisme important et unique. Les tumeurs volumineuses, les lésions très surélevées, friables, ulcérées, hémorragiques entourées d'un halo inflammatoire, et même certains naevocarcinomes achromiques, comportent un haut potentiel de malignité. Le risque d'invasion ganglionnaire est deux fois plus élevé lorsque la tumeur dépasse le diamètre de deux centimètres.

La signification des adénopathies est celle que l'on retrouve dans tous les domaines de la cancérologie. La constatation de l'envahissement histologique des ganglions régionaux diminue les chances de survie dans une proportion estimée à 5 pour 1. Le moment auquel les adénopathies apparaissent est également significatif : précessives, elles annoncent une évolution rapidement mortelle ; contemporaines, ou précoces, dans les six ou douze mois après la découverte de la tumeur, elles représentent également un élément de gravité ; tardives, parfois des années (17 ans au maximum) après le diagnostic de naevocarcinome, elles sont compatibles avec une longue survie. Il serait d'ailleurs plus exact de dire que les métastases ganglionnaires tardives ne s'observent que si la survie a été suffisamment prolongée pour qu'elles soient observées.

Il est donc actuellement impossible de prédire le potentiel évolutif du mélanome malin au moment où il est diagnostiqué.

Si MAYER et COLON considèrent comme facteur d'aggravation la pratique d'une biopsie de la tumeur, EPSTEIN par contre établit des résultats opposés chez 170 malades porteurs de mélanomes malins circons crits traités chirurgicalement entre 1950 et 1954 ; il obtient les pourcentages de survie suivants :

	1	2	3	4	5	10 ans
	Taux de survie observés en %					
Avec biopsie. 115 malades.	98,3	90,4	88,7	82,5	79,0	65,4 %
Sans biopsie. 55 malades.	92,7	88,9	79,2	75,4	75,4	55,8 %

Pour les tumeurs de moins de deux centimètres :

83 cas avec 96,4 % de survie à un an
93,9 % de survie à deux ans
89,0 % de survie à trois ans
83,9 % de survie à quatre ans
82,7 % de survie à cinq ans
67,4 % de survie à dix ans.

Pour les tumeurs de plus de deux centimètres, 46 cas :

87,0 % de survie à un an
73,6 % de survie à deux ans
69,0 % de survie à trois ans
64,4 % de survie à quatre ans
57,5 % de survie à cinq ans
45,9 % de survie à dix ans.

La propagation du mélanome malin du membre inférieur, dont le type même concerne une femme jeune, porteuse d'un naevus pré-existant se fait, schématiquement, selon quatre phases successives :

- une phase focale : le grain de beauté prend de l'importance, fonce, s'entoure d'un halo inflammatoire, provoque du prurit, une sensation douloureuse ; l'infiltration de la base d'implantation ne dépasse pas le derme. Puis l'extension se fait en surface, la lésion s'érode, s'ulcère, se recouvre d'une croûte sanguinolente (DARIER).
- une phase locale : apparaissent des traînées de lymphangite à partir du halo inflammatoire, de petites tumeurs entourant la lésion primitive ; micronodules plans noirs d'abord, puis s'infiltrant, donnant l'impression de grains de plomb.
- une phase régionale : avec atteinte des ganglions lymphatiques cruraux. L'essaimage lymphatique est contemporain d'une dissémination interstitielle et veineuse, expliquant l'apparition de nodules dermo-épidermiques et dermo-hypodermiques. A cette phase correspondent donc les adénopathies, les métastases cutanées.
- une phase générale enfin : la barrière ganglionnaire franchie, la généralisation survient, la dissémination sanguine et lymphatique provoquant de multiples localisations viscérales.

On peut donc établir trois stades dans l'évolution du mélanome malin :

Stade I : prolifération locale.

Stade II : dissémination régionale.

Stade III : généralisation métastatique.

Pour chacun de ces stades l'envahissement histologique a précédé les manifestations cliniques. Les curages ganglionnaires systématiques au niveau d'aires cliniquement normales donnent des résultats positifs dans 12,5 % des cas pour HURIEZ, dans 20 % des cas pour TAILHEFER, dans 38 % des cas pour FORTNER.

Le pronostic dépend du stade évolutif :

Pourcentage de survie à cinq ans				
auteur	nombre de cas	Stade I	Stade II	
MUNDITH	427	76 %	22 %	
DALAN	170	75 %	26 %	
MAC NEER	804	71 %	19 %	
LANE	117	67 %	10 %	
MEYER	105	66 %	33 %	
MIESCHER	104	61 %	11 %	
VOGLER	254	56 %	31 %	
FORTNER	194	55 %	19 %	
LACOUR	157	53 %	12 %	
GUMPORT	126	50 %	12 %	
BLOCK	217	50 %	22 %	
MAC SAIN	203	47 %	17 %	
TAILHEFER	145	40 %	26 %	
PACK	1.190	40 %	14 %	

Certaines évolutions sont foudroyantes, avec septicémie naevocarcinomateuse, d'autres sont lentes. On sait aujourd'hui que le rythme des évolutions est fonction du développement du processus immunitaire par la tumeur. Que la maladie s'aggrave, et les anticorps anti-mélanomes disparaissent (M.G. LEWIS). D'où une orientation nouvelle de l'immunothérapie des mélanomes malins.

Mais la chronologie des phases peut être bouleversée, certaines étapes sont abolies, par exemple par constitution des métastases à distance sans relai ganglionnaire préalable, ce que PETERSEN a observé dans trois cas sur 220. Enfin des métastases controlatérales ont été observées. Il est pratiquement impossible de prévoir quel organe sera envahi et l'on peut dire qu'aucun cancer ne présente une dissémination aussi large. VERHAEGUE et collaborateurs ont établi deux tableaux de la distribution des métastases, établis l'un sur des études nécropsiques, l'autre sur des observations cliniques :

Métastases	études nécropsiques	Observations cliniques
poumon	68 %	30 %
foie	62 %	24 %
squelette	49 %	16 %
coeur	44 %	5 %
appareil digestif	41 %	10 %
voies biliaires	35 %	-
rate	29 %	4 %
peau	-	63 %
ganglions	-	69 %
cerveau	-	8 %
rein	-	5 %
glandes endocrines	-	10 %

Nous concluerons en disant avec R. DEGOS que le potentiel évolutif d'un naevocarcinome est très difficile à préciser ; chaque tumeur a un comportement qui lui est particulier, non toujours en fonction des critères cliniques et histologiques.

"Il faut donc étendre les indications thérapeutiques au maximum".

Nous allons donc envisager les unes après les autres les méthodes dont nous disposons actuellement en tentant d'en apprécier l'efficacité.

IV - LA CHIRURGIE.

L'exérèse de la tumeur peut être plus ou moins étendue, elle peut être réalisée au bistouri, ou à l'électrocoagulation. Le curage ganglionnaire représente le second élément du traitement chirurgical. Voyons ces points plus en détail, les indications dépendant de l'étendue et du volume du naevocarcinome, et aussi de la position propre à l'opérateur. Mais ici encore l'appréciation exacte de la valeur de chacune des techniques est difficile à préciser.

L'Ecole Française, qui donne la préférence au traitement chirurgical, se trouve divisée devant les moyens de le réaliser :

La chirurgie au bistouri simple avait été condamnée pour l'ablation de toutes les lésions naevo-cellulaires, naevi et naevo-carcinomes, pour éviter la dissémination des éléments naeviques lors d'une intervention sanglante. Pour DEGOS néanmoins, le bistouri simple reste utilisable dans les opérations monobloc, enlevant non seulement toute la tumeur mais en même temps le territoire lymphatique correspondant avec dissection des ganglions régionaux en continuité. Les auteurs américains utilisent l'ablation large de la zone tumorale au bistouri simple, technique à laquelle on se rallie de plus en plus en France lorsqu'il s'agit de mélanomes exigeant une exérèse étendue nécessitant une réparation plastique. Sous anesthésie générale, l'intervention intéresse plusieurs centimètres de largeur de tissu sain et enlève en profondeur l'aponévrose en mettant à nu le plan musculaire. PACK et MULLER en 1950, avec la technique opération monobloc, disent pouvoir augmenter de six fois le nombre des survies ; optimisme que ne partagent pas tous les auteurs, qui reprochent à la méthode d'être très mutilante.

L'excision d'une seule venue de la tumeur et de la zone ganglionnaire n'est d'ailleurs indiquée que lorsque le mélanome occupe une situation proche du relais ganglionnaire, ce qui n'est pas le cas pour les localisations aux extrémités, que nous avons ici surtout en vue. Quant à l'amputation, elle s'impose lorsque la tumeur occupe un orteil, la désarticulation étant préférable à la destruction très large des mélanomes volumineux du pied et de la jambe.

A la suite de RAVAUT et FERRAND (1937), l'électrocoagulation a été longtemps considérée comme la seule méthode d'éviter l'essaimage et à ce titre elle continue à être utilisée par un certain nombre de chirurgiens. Mais à la technique primitive en masse, en berceau, on a substitué l'électrocoagulation coupante ; l'exérèse débute en tissu sain, très à distance de la tumeur et passe très largement au-dessous de celles-ci : technique utilisée régulièrement par DEGOS, et qui permet l'examen histologique de la pièce enlevée avec contrôle microscopique de la marge de sécurité périphérique. L'ablation sous anesthésie locale reste limitée pour les naevocarcinomes de petite taille, avec coagulation des bords et du fond de toute la surface de section. Pour les formes étendues, l'électrocoagulation sera large, elle détruira les plans profonds jusqu'à l'aponévrose, et pour éviter les hémorragies secondaires, tardives, on procédera à une recoupe au bistouri simple des bords et du fond de la plaie d'électrocoagulation, en préparant ainsi la greffe libre ou l'autoplasie. Cette technique ne sera pas possible si l'exérèse est de trop grande dimension.

Le curage ganglionnaire est nécessaire en cas d'adénopathie métastatique régionale ; il faut distinguer entre les adénopathies inflammatoires pures, précisées par l'anatomopathologie, et les envahissements néoplasiques vrais. Insistons ici sur l'aide fondamentale apportée par la lymphographie. Le curage peut être de principe, sans la présence d'une adénopathie clinique ; il est justifié par le fait qu'un envahissement histologique latent des ganglions existe dans 20-30 % des cas ; par celui aussi qu'un pourcentage de survies à cinq ans de 50 % peut être espéré avec envahissement partiel d'un ganglion ; dans les cas avec atteinte ganglionnaire clinique, la survie à cinq ans n'est plus que de 10 à 15 %. Il faut également se rappeler que les adénopathies secondaires peuvent connaître une évolution explosive. L'évidement ganglionnaire pourra être fait à la demande, après une période d'expectative armée, ce qui pour certains auteurs aurait des résultats supérieurs à ceux de l'évidement de principe. Mais ici encore, les estimations comparatives des résultats pour les deux attitudes restent pratiquement impossibles. J-C. DURAND pense que l'attitude optimale de repousser l'évidement ganglionnaire de principe à cinq semaines, en moyenne après l'exérèse de la tumeur primitive est plus théorique que pratique.

Les auteurs qui soutiennent cette méthode la fondent sur le fait qu'à la suite de l'exérèse initiale, il se produirait une période de transit au cours de laquelle les cellules néoplasiques circulantes atteindraient le filtre ganglionnaire. Pour les tumeurs situées loin des zones ganglionnaires, on ignore quelles sont exactement les voies de drainage. Aussi préférera-t-on se borner à la surveillance des ganglions.

Le pourcentage de survies des cas opérés après un délai de cinq ans est très diversement apprécié, entre 26 et 60 % selon les séries, avec un taux moyen de 40 % lorsque l'exérèse de la tumeur a eu lieu avant l'envahissement ganglionnaire présumé, de 10 à 26 % lorsque les métastases ganglionnaires sont déjà présentes. Pour ces deux éventualités, TAILHEFER donne les chiffres de 40 % et de 26 %, PACK de 40 % et 14 %. De ces chiffres il ressort que le pronostic est moins effroyable que ne le laisserait supposer la réputation d'extrême malignité du naevocarcinome (DEGOS). Les chances de guérison ne sont donc pas négligeables lorsque l'exérèse a eu lieu même après l'envahissement ganglionnaire, alors même qu'elles sont réduites de 50 ou de 75 % par rapport aux cas opérés avant lui.

Terminons ce chapitre du traitement chirurgical par l'opinion de J. GLICENSTEIN : "malgré l'apparition de nouvelles thérapeutiques... le traitement chirurgical des mélanomes reste le seul applicable aux formes habituelles. Il permet actuellement 30 à 50 % de guérisons". Il faut ajouter que malgré la plupart des méthodes récentes, antimitotiques, immunothérapie, l'exérèse conserve très souvent ses droits, et l'on peut ainsi prévoir une amélioration des résultats de la chirurgie complétée de moyens cytolytiques. Enfin, il faut insister sur l'intérêt de pratiquer une chirurgie d'exérèse large.

V - LA RADIOTHERAPIE.

Depuis longtemps déjà une irradiation a été prévue pour stériliser le reliquat tumoral excisé et pour tenter d'éviter une récurrence in situ, une dissémination à distance. Les diverses techniques ont été utilisées au fur et à mesure de leur mise au point : rayons X conventionnels, contactthérapie, cobalt, radium, irradiation isotopique "interne" par lymphographie, laser enfin.

Les radiations ionisantes servent de traitement complémentaires de la chirurgie. On leur a longtemps refusé la place principale dans le traitement des naevocarcinomes, considérés d'abord comme totalement radio-résistants. Or des travaux récents, après que PACK eut constaté l'absence de survies dans les cas traités uniquement par irradiation, MIESCHER a montré que cette radio-résistance ne serait ni totale, ni permanente : la tumeur deviendrait radio-sensible pendant les phases d'activité caryocinétique.

Les premières irradiations consistaient en une séance unique sous 100 kV, afin de réaliser une radiocoagulation de la tumeur. Par la suite on a préféré la radiothérapie sous 200 kV ou radiothérapie conventionnelle et la radiothérapie sous 50 kV ou contactthérapie, le choix étant déterminé par la profondeur de la lésion. En ce qui concerne la contactthérapie elle utilise des doses fractionnées totalisant 8.000 à 12.000 r ou même davantage.

MIESCHER préconise cette radiothérapie sous faible voltage. BACLESSE, en 1962, a traité 50 cas de mélanomes malins (de la face et du cou il est vrai, localisation peut-être la moins grave) traités par radiothérapie avec 23 cas de guérison clinique apparente à trois ans, mais avec 4 échecs sur 4 cas de mélanome malin de la région cervicale. Selon l'extension de la lésion, BACLESSE utilise soit la radiothérapie sous 200 kV soit la radiothérapie sous faible voltage à doses fractionnées avec un total de 12.000 r au moins ; il y associe systématiquement une injection intra-tumorale de 0,5 à 1 cm₃ d'une solution d'éosinate de césium à 6 %, substance sensibilisatrice adjuvante pouvant faire diminuer les doses de rayons.

La majorité des auteurs n'en demeurent pas moins d'avis que la radiothérapie isolée n'est indiquée que dans les cas exceptionnels où les autres thérapeutiques sont impossibles. Et même si l'efficacité était égale, la radiothérapie exige des doses si importantes que les risques de radionécrose seraient très élevés ; accident à redouter surtout dans le cas d'utilisation de la contactthérapie. Il en est de même du bêtatron utilisé en tant qu'émetteur d'électrons, qui est encore peu utilisé.

Par contre, la radiothérapie complément de la chirurgie, la cobaltothérapie adjuvant de l'électrocoagulation ou du bistouri simple, semblent renforcer les résultats de la seule exérèse. L'irradiation est, selon les auteurs, pratiquée après la destruction de la tumeur, ou immédiatement avant elle, ou même en sandwich, avant et après l'acte chirurgical. MIESCHER a mis au point une technique adoptée par de nombreux auteurs français : irradiation de 4.000 r, sous 50 kV, immédiatement avant l'ablation de la tumeur.

Il faut reconnaître que les applications pratiques en sont difficiles et que le bénéfice exact ainsi obtenu ne peut être apprécié avec exactitude. De plus l'examen histologique de la pièce opératoire n'est valable que si l'intervention a lieu quelques dizaines de minutes après l'irradiation : on comprend que finalement la radiothérapie pré-opératoire ne garde que peu de partisans. Et l'opinion de DELHERM et BELOT (1951) selon laquelle "en aucun cas, pour le moment du moins, il ne faut traiter un naevocarcinome par radiothérapie ou radium" reste encore exprimée bien souvent de nos jours, sauf par BACLESSE, nous l'avons vu.

Dans les pays de l'Est par contre, la radiothérapie occupe une place importante, et même prioritaire lorsque la tumeur est de petites dimensions et au stade clinique I. SCHIRREN en 1959 disait avoir obtenu par la seule radiothérapie 64 % de survies à 5 ans, taux qu'on ne retrouve que dans les meilleures statistiques chirurgicales. NIVINSKAIA et PARCHIKOVA (1966) ont traité 72 cas de mélanomes malins cutanés par la radiothérapie fractionnée à raison de 400-600 rads par fraction jusqu'à des doses totales variant entre 5.000 et 30.000 rads. Les tumeurs ont été chirurgicalement excisées quatre semaines plus tard et examinées histologiquement, ce qui a permis de distinguer trois catégories de réponses :

- cellules trouvées très altérées
- modifications morphologiques importantes
- modifications minimales ou nulles.

Les auteurs soviétiques n'ont pas trouvé de parallélisme net entre la dosimétrie et les altérations morphologiques ; toutefois il apparaît que la dose totale optimale se situe entre 8.000 et 15.000 rads, avec au-dessous des effets nuls, et au-dessus des difficultés de cicatrisation. C'est donc, comme l'avait indiqué BACLESSE, aux environs de 12.000 r que les effets atteignent leur maximum d'efficacité. Les auteurs allemands n'utilisent que la contactthérapie ; TESKE, en 1963, obtient sur 105 malades irradiés les résultats suivants : survie globale de 32 %, mais pour 55 malades le recul est de plus de cinq ans, avec 30 lésions au stade II et au stade III et deux survivants seulement ; 25 au stade I avec 20 survivants. Il n'y a pas toujours eu de vérification histologique. Chez 12 malades avec vérification histologique, on trouve 9 survies. Il semble donc que la radiothérapie seule peut assurer des guérisons lorsque le naevocarcinome en est au stade I.

Retenons la conclusion de LAGARDE et TOUCHARD pour qui la radiothérapie d'emblée ne saurait être préconisée, car elle laisse entier le problème du diagnostic histologique. En irradiant sans biopsie un mélanome malin ou supposé tel, on guérira sûrement les lésions qui en réalité étaient bénignes. La radiothérapie a deux places principales : lorsque la chirurgie est refusée, ou éventuellement en tant qu'adjuvant, mais le caractère massif des doses nécessaires est évidemment une objection importante.

La lymphographie isotopique réalise au niveau des ganglions envahis une irradiation endolymphatique. Utilisant l'iode 131 et le P 32, elle peut éventuellement s'attaquer aux cellules mélaniques en migration dans les troncs lymphatiques. Il s'agit donc du traitement des zones intermédiaires, entre la lésion primitive et les métastases ganglionnaires.

La méthode a été proposée, en 1959, par FISCHER mais les isotopes utilisés, ^{198}Au , ^{90}Yt , ^{131}I , n'avaient pas donné de résultats pratiques. En 1961, les italiens RATTI et CHIAPPA utilisèrent en injection endolymphatique un contraste liposoluble rendu radio-actif en substituant ^{131}I à l'iode naturel contenu dans sa molécule. L'action thérapeutique mesurée par l'énergie absorbée par les tissus est liée aux rayonnements bêta et gamma, 90 % de la dose totale absorbée est due aux électrons, tandis que les radiations gamma ont un rapport énergétique équivalent à 10 % de la dose totale. Ainsi l'irradiation est presque complètement absorbée par le siège de la localisation du lipiodol, la distance maximale du rayonnement bêta ne dépassant pas 2 mm. Le rayonnement gamma permet d'une part un repérage scintigraphique permettant la surveillance de la progression du produit de contraste et d'autre part une mesure facile de la dose par comptage externe. L'activité spécifique des lipiodols radio-actifs utilisés est de : 0,8 à 8 millicuries/g en activité spécifique, 1 à 10 millicuries/ml en activité par unité de volume. CHIAPPA et GALLI ont fait de très intéressantes études anatomo-pathologiques des ganglions de lymphoréticulopathies et de ganglions métastasés au cours d'épithélioma du col utérin. L'efficacité thérapeutique leur a paru manifeste et supérieure à celle de la radiothérapie externe.

R.R. GUERIN préfère, au lipiodol U.F. marqué à ^{131}I , le lipiodol U.F. marqué au ^{32}P et à ^{131}P ; REVOL également. Au centre LÉON BERARD de Lyon, on a précisé qu'une millicurie de ^{32}P donne pour 100 g de tissu un rayonnement approximatif de 790 rads au centre du ganglion, 390 à la périphérie. Avec les doses nouvellement utilisées de 8 millicuries, le rayonnement total dans les 100 g de ganglions atteindrait donc

$790 \times 8 = 6.320$ rads au centre du ganglion et $390 \times 8 = 3.120$ rads à la périphérie du ganglion : doses évidemment théoriques et l'on comprend que DURAND ait récemment écrit à propos de la lymphographie radioactive à ^{131}I et ^{32}P : "il semble très difficile d'obtenir une dosimétrie précise de l'irradiation ainsi appliquée, et des surdosages localisés et dangereux ne sont pas impossibles".

Pour apprécier l'efficacité de la lymphographie radioactive sur le mélanome malin, nous ne disposons encore d'un nombre suffisant d'observations, ni d'un recul valable. Nous citerons cependant les trois cas de naevocarcinomes traités par R.A. GUERIN par la lymphographie isotopique, pratiquée dans l'espoir d'entraver la migration lymphatique des éléments tumoraux. Il s'agissait de formes graves, évolutives, déjà métastasées. Dans l'un de ces cas, l'évolution fatale fut très rapide et aucune conclusion ne peut être faite sur le rôle de la méthode.

Pour les deux autres cas, poursuit R.A. GUERIN, le résultat paraît positif : le recul dépasse deux ans aujourd'hui depuis la lymphographie isotopique et cinq ans depuis le diagnostic (il s'agit là de notre observation n° IX), mais il s'agit de traitements associés pour lesquels l'attribution des effets paraît difficile. Un cas dont nous avons plus de détails concernait en effet un mélanoblastome vulvo-vaginal inopérable irradié par laser et radiothérapie de contact en mars 1967, des métastases ganglionnaires pelviennes étant évidentes sur les lymphographies en mars 1968, on pratique une télécobalthérapie du groupe inguino-crural droit ; une lymphographie isotopique au U.F. ^{131}I (35 millicuries) en mars 1968, des cures discontinues et faibles de méthotrexate.

L'état général est excellent avec activité sociale normale en avril 1971. C'est donc une très intéressante association thérapeutique qui a fait atteindre ce résultat, la part de la lymphographie isotopique étant toutefois difficile à préciser.

En conclusion, le rôle des radiations ionisantes est double : une action locale sur la tumeur ou les adénopathies, une action sur les cellules migratrices (lymphographie isotopique dont l'action est alors voisine de la chimiothérapie). De toute façon des doses élevées sont nécessaires en raison de la faible radiosensibilité de ces tumeurs.

Le laser représente depuis peu un nouveau moyen d'irradiation des tissus néoplasiques, réalisant une destruction très hémostatique. Des recherches expérimentales ont montré que l'hémostase par rayons Laser (Light amplification by the stimulated emission of radiation L.A.S.E.R.) est très supérieure à celle de l'électrocoagulation, la perte sanguine beaucoup plus brève est cinq fois moins importante. L'effet L.A.S.E.R. paraît sélectif vis-à-vis des tumeurs pigmentées, et il ne s'agit pas seulement d'un effet thermique. Le spectre se situe dans la lumière visible et les rayons ultra-violets sont davantage absorbés par les cibles tissulaires, avec effet destructeur augmenté, si l'on imprègne celles-ci de Bleu-Evans, d'encre de chine et si la vascularisation est bonne. Avec des lasers de 2 à 10 watts, avec des énergies de sortie de 600 à 800 joules, un flash cautérise les tissus. L'énergie nécessaire est fonction de la surface à détruire. Les lasers agissent avant tout par la très forte chaleur émise, 8.000° C en ½ milliseconde sur un bloc de carbone ; la lésion anatomiquement non spécifique ainsi produite est une nécrose de coagulation, deux fois plus profonde avec le laser qu'avec le bistouri d'électrocoagulation. GONZALEZ et EDLIGH (1970) dans un travail expérimental comparatif, concluent à la maniabilité et à l'efficacité du Laser et souhaitent son emploi chez l'homme.

On continue à se poser des questions sur les propriétés biologiques des lasers : effets photochimiques, enzymatiques, thermiques, étude de la propagation en profondeur, production éventuelle d'anticorps, interactions possibles laser-chimiothérapie, laser-Rayons X ou gamma.

En ce qui concerne les applications pratiques, nous citerons trois cas de mélanome malin traités par laser : les deux cas de MESTER, JUHASE P. VARGA et KARIKA de Budapest. Il s'agissait de mélanomes malins dans lesquels de très bons résultats ont été obtenus. Ces auteurs pensent que l'effet laser vis-à-vis de ces tumeurs pigmentées est sélectif, et pas seulement thermique ; ils souhaitent que des appareils de plus en plus nombreux soient disponibles, mais aussi que la coopération du médecin, du biologiste et du physicien fasse avancer notre connaissance de l'effet obtenu ;

Le cas de R.A. GUERIN (1967) concernant une femme de soixante dix ans porteuse d'une tumeur mélanique de la grande lèvre droite s'étendant profondément au vagin. Il s'agissait à l'examen cytologique et biopsique d'un mélanoblastome. L'intervention chirurgicale, forcément mutilante, est récusée par les chirurgiens et rejetée par la malade. On irradie par radiothérapie de contact la tumeur principale vulvaire ; les plages périphériques et centrales sont soumises au laser sur cinq zones : quatre sur la lèvre droite, une à gauche. La première zone est macroscopiquement inchangée trois semaines après le laser sans adjonction de bleu Evans ; la seconde reçoit une exposition deux fois plus élevée, sans plus de résultat. La troisième est soumise au faisceau laser en point fixe avec une dose trois fois plus élevée que celle de la première zone, après imprégnation de Bleu Evans. Trois semaines plus tard la lésion a un aspect orangé, exulcéré avec, au microscope, persistance de quelques cellules naeviques. Bien qu'ayant également reçu

50.000 r de rayons X en contactthérapie, trois semaines avant l'application du laser, on observe peu de signes d'irradiation. Ce même aspect orangé exulcéré sans oedème existe sur un foyer mélanique imprégné de bleu et ayant reçu une dose cinq fois plus élevée que la première zone. Au microscope, trois semaines après le laser, on ne trouve plus aucune cellule naevique : à noter que cette plage n'avait pas reçu de rayons X. La dernière zone enfin avait eu une application en balayage du laser : elle n'a présenté que peu de modifications macroscopiques et microscopiques.

Deux autres secteurs, dont l'un irradié par rayons X mais sans laser, présentaient de nombreuses cellules naeviques. On peut donc dire que cette malade, qui n'avait aucune thérapeutique générale, chimique en particulier, a présenté une modification macroscopique, une diminution, voire une disparition des cellules naeviques dans les zones suffisamment exposées au laser, que la région ait été ou non irradiée par les rayons X.

Ces premières constatations sont encourageantes et incitent à élargir les utilisations et indications du laser dans le traitement des naevocarcinomes.

VI - LA CHIMIOThERAPIE.

DEGOS en 1965, pour le traitement des formes généralisées des mélanomes malins, écrivait que la chimiothérapie, la seule logique, est encore très décevante. Les antimitotiques généraux, des plus anciens aux plus nouveaux, ont une action douteuse, certains même sont préjudiciables.

Comment ont évolué les idées, c'est-à-dire les résultats escomptés, ou obtenus ? En 1970, J-C. DURAND pense encore que la chimiothérapie intensive, à très forte dose, par circulation extra-corporelle, est une méthode complexe, et le temps d'application, une à deux heures au maximum, est court pour obtenir une efficacité suffisante dans ces lésions en règle chimiorésistantes. La chimiothérapie locale prolongée par infusion intra-artérielle permet une durée d'application plus longue que la circulation extra-corporelle, mais avec des doses bien moindres. L'efficacité préventive de telles méthodes pour être prouvée nécessite de très grandes séries comparatives, ce que nous ne pouvons encore faire. Toutefois, en particulier dans la littérature médicale américaine, nous pouvons prendre connaissance de certains essais en série déjà fort intéressants.

Pour ce qui est des cytolytiques utilisés, CREECH en 1964, sur 233 perfusions régionales chez 182 malades, mentionne :

- Melphalan (p-Di-(2-chlorolthyl)amino-L-phenilalanine associé à thio-tepa (triéthylenthiothiophosphoramide)..... 142 fois
- Melphalan seul..... 75 fois
- chlorhydrate de mechlorethamine (moutarde azotée)..... 8 fois
- Uredepa..... 4 fois
- divers..... 4 fois

La posologie varie beaucoup, seules les doses fortes agissent mais sont alors mal tolérées. Les cellules malignes ne sont exposées que très brièvement aussi CREECH n'a plus utilisé que des agents alcalinisants qui paraissent être cytotoxiques tout de suite après le contact. Les antimétabolites pour cet auteur, qui ne les a pas utilisés, ont une action qui en contre-indique l'administration en perfusion.

Une posologie standard a été élaborée, en fonction de l'étendue de la région à traiter, de la gravité de la maladie, des traitements antérieurs.

OBERFIELD en 1969 utilise la perfusion chimiothérapique artérielle continue, régionale, et prolongée chez 33 malades porteurs de mélanome malin. Il s'adresse aux antimétabolites :

- méthotrexate (acide 4-amino-N 10-méthylpteroylglutamique en perfusion artérielle 50 mg/24 heures, associé à un antidote la leucovorine calcique (acide 5-Formyl-5,6,7 8-tetrahydropteroyl-L-glutamique, par voie intra-musculaire, 6 mg toutes les six heures ;

- ou encore le methotrexate sans antidote, par perfusion intra-artérielle 5 mg/24 heures ;

- ou le fluoro-uracil en perfusion intra-artérielle, 5,0 - 7,5 mg/kg/24 heures ;

- ou la floxuridine (2'Deoxy-5-fluoro-uridine) par voie intra-artérielle, en perfusion à la dose de 0,1 à 0,3 mg/kg/24 heures.

MAC BRIDE en 1970 pense que seule l'association de trois drogues antimitotiques en perfusion isolée pourra être efficace dans le traitement du mélanome malin des extrémités, à un stade avancé comportant déjà des métastases cutanées ou ganglionnaires : car aucune de ces drogues n'agit suffisamment isolément il s'agit de :

- la moutarde hydrosoluble 1-phénylalaninée P.A.M.,
- la dactinomycine,
- une moutarde azotée.

OBERFIELD, entre 1961 et 1967, a traité 35 cas de mélanome malin par une perfusion chimiothérapique artérielle continue et prolongée, méthode différente de la perfusion régionale à travers une circulation extra-corporelle, qui prévoit l'exclusion temporaire de la zone tumorale hors de la circulation générale pendant 30 à 60 minutes, période au cours de laquelle de fortes concentrations du produit sont perfusées dans la région isolée. Dans la perfusion artérielle prolongée et continue utilisée par OBERFIELD et SULLIVAN, on fixe un petit cathéter à une pompe à perfusion qui propulse continuellement le médicament à travers le cathéter artériel. On peut ainsi réaliser une perfusion continue, permanente, pendant des semaines ou des mois. Les premiers résultats de perfusion intra-artérielle régionale avec des antimétabolites dans un mélanome encore localisé avaient été encourageants, avec réponse objective de la tumeur et bénéfices cliniques associés. Le nombre des malades à traiter augmentant, il est apparu que le mélanome malin, généralement considéré comme radio-résistant et rebelle à la chimiothérapie systémique, était parfois sensible à la perfusion artérielle régionale de fortes doses d'antimétabolites, en particulier lorsque la perfusion était continue et que sa durée était prolongée. Au maximum, elle a été de douze mois.

MAC BRIDE fixe ses doses sur la tolérance locale des tissus, la surface, le facteur de fixation (déterminé par l'injection préalable de sérum albumine marquée par ^{131}I), qui doit être de 15 % au moins. Ce calcul de posologie doit se faire individuellement pour chaque malade. Dans tous les cas il a commencé par la perfusion de P.A.M. à la dose moyenne de 65 mg/mètre carré de la surface du corps, suivi d'une petite dose de dactinomycine. Ces deux produits sont perfusés dans le membre pendant une heure ou davantage ; pendant les vingt dernières minutes de perfusion, on ajoute de petites doses fractionnées de moutarde azotée.

Des résultats ont été calculés : CREECH et KREMENTZ, en 1964, ont publié le tableau du résultat de la perfusion chimiothérapique chez 150 malades atteints de mélanome malin des membres :

résultats des perfusions chez 150 malades.			
nombre de malades			
résultats	une perfusion	plusieurs perfusions	Total
rémission complète	59	3	62
stabilisation		2	2
tumeur locale avec ou sans métastases généralisées	8	9	17
		total.....	81
décès per-opératoire			1
décès au cours chimioth.			6
décès par métastases généralisées			61
5 à 1 an, 1 à 2 ans, 1 à 3 ans.			
autres causes			1
		total.....	69

RESULTATS DES PERFUSIONS CHEZ 118 MALADES :					
à un an :	51 lésions primitives	46 guérisons.)	total	118 malades	
	67 récidives.	20 -)		66 guéris	
				soit 56 %	
à deux ans :	32 lésions primitives	28 guérisons.)	total	87 malades	
	55 récidives	18 -)		46 guéris	
				soit 53 %	
à trois ans :	19 lésions primitives	15 guérisons.)	total	62 malades	
	43 récidives	13 -)		28 guéris	
				soit 45 %	
à quatre ans :	9 lésions primitives	6 guérisons.)	total	39 malades	
	30 récidives	11 -)		17 guéris	
				soit 44 %	
à cinq ans :	3 lésions primitives	1 guérison .)	total	12 malades	
	9 récidives	5 -)		6 guéris	
				soit 50 %	
à six ans :	aucune lés.primitive.	)	total	1 malade	
	1 récidive	1 guérison.)		1 guéri	
				soit 100 %	

Un dernier tableau de CREECH et KREMENTZ réunit les résultats à 4 ans et à 5 ans de la perfusion chimiothérapique selon l'état clinique au moment du traitement :

	à quatre ans		à cinq ans	
état de la maladie	total	guéris	total	guéris
tumeur primitive	9	6	3	1
lésion cut. satellite	13	5	4	3
ganglions envahis clin.	7	4	3	2
lésion cut. satellite et gangl. envahis	6	0	2	0
récidive solitaire ou métastase cut.	4	2	0	0

Les complications majeures des perfusions chimiothérapiques ont été 36 fois une plaie locale, 17 fois une leucopénie avec thrombocytopénie, 12 fois une lésion nerveuse, 12 fois un oedème, 4 fois une thrombose artérielle, 3 fois une thrombose veineuse, 4 fois des complications pulmonaires, 8 fois des incidents divers.

Quant aux résultats des perfusions, on peut les comparer avec le tableau des survies à cinq ans d'après les auteurs utilisant le traitement radio-chirurgical classique :

auteur	survie, guérison apparente			
	année	% total	% membre inf.	% membre sup.
CADE	1961	24,8	32,2	18,7
CHARALAMBIDIS	1962	36,9 *	38,5 *	40,0 *
PACK	1952	21,4	30,8	27,8
PACK	1962	37,7	42,2	36,4
Mac PEAK	1963	33,3	34,8	25,0
* survies totales plutôt que guérison apparente.				

OBERFIELD et SULLIVAN, en 1969, ont traité 35 mélanomes malins par les perfusions de chimiothérapie ; dans 9 cas la tumeur siègeait au membre inférieur. Un traitement correct a pu être réalisé dans 33 cas, avec 29 fois une estimation objective possible (dont 8 cas concernant l'extrémité inférieure) et 18 fois une nette réponse au niveau de la tumeur (dont 6 cas concernant l'extrémité inférieure). Ici encore des complications ont été notées lors de ces perfusions intra-artérielles :

- trois fois une hémiplegie transitoire
- quatre fois une hémorragie au niveau du cathéter
- deux fois une embolie pulmonaire
- trois fois une septicémie
- deux fois un anévrysme mycosique.

Nous rapporterons l'intéressant cas I de OBERFIELD et SULLIVAN : une femme de 54 ans remarque une masse au niveau de sa jambe droite, et peu après une seconde lésion sur la cuisse du même côté. En deux mois les deux tumeurs augmentent de volume, la première atteignant un diamètre de 10 cm ; la biopsie des lésions et d'une adénopathie inguinale donne le diagnostic de mélanome malin. Une exploration chirurgicale montre l'envahissement de ganglions juxta-iliaques, péri-aortiques et au niveau de l'artère rénale gauche, ganglions hypertrophiés et nécrotiques. On insère un cathéter de téflon directement dans l'iliaque commune droite, et on commence la perfusion artérielle : méthotrexate, 50 mg/24 heures, avec per os la leucovorine calcique, 10 mg toutes les huit heures.

La première perfusion a été de sept jours, la seconde de huit jours. Après la première perfusion, la tumeur avait diminué de 80 % et elle n'était plus palpable quelques semaines plus tard. La malade a été suivie régulièrement, et récemment, six ans après le traitement, elle ne présentait plus aucune trace de tumeur.

MAC BRIDE a pratiqué entre janvier 1965 et juillet 1969, cinquantes perfusions isolées chez 35 malades. Des 35 sujets suivis pendant deux ans ou davantage, 50 % présentaient un état de guérison apparente. Le taux de récurrence sans signes de dissémination -ce qui montre qu'un contrôle local peut être obtenu par la perfusion- a été de 9 %. Or, les études antérieurement effectuées ont montré que la grande majorité des récurrences se produisent dans les deux ans qui suivent le traitement.

Dans un tiers des cas, des complications se sont produites, bouchons, brûlures graves, anémie, pancytopenie, ou retard de cicatrisation de la plaie lorsque le mélanome avait été excisé chirurgicalement, sans toutefois jamais dépasser six mois. MAC BRIDE souligne que dans son groupe de malades, il n'y eu ni amputation, ni décès. Il conclut que dans les cas de métastases régionales, la perfusion avec trois antimitotiques associés donne des résultats très supérieurs à ceux de la chirurgie ou de la perfusion d'une seule drogue.

Il s'agit donc d'un traitement difficile, au long cours, souvent mal supporté par le malade (chimiothérapie générale : incidents hématologiques et digestifs ; chimiothérapie intra-artérielle : accidents locaux, nécroses).

VII - L'IMMUNOTHERAPIE.

On sait la place croissante qu'occupent en cancérologie les recherches immunologiques. Dans un type de tumeur aussi grave spontanément, aussi difficiles à traiter, que le mélanome malin en général, celui qui se localise aux extrémités inférieures, il était logique de chercher à faire bénéficier les résultats thérapeutiques de ces acquisitions récentes.

Un premier fait devait retenir l'attention des chercheurs : certaines tumeurs malignes en général, certains mélanomes en particulier, régressent spontanément, ou restent longtemps localisés avant de métastaser ; et même des métastases ont pu rétrocéder en l'absence de tout traitement. De tels faits suggèrent la possibilité d'une résistance active de l'hôte, peut être par la voie d'un mécanisme immunologique. Les recherches expérimentales de LEWIS et collaborateurs (1969) ont permis de mettre en évidence chez l'animal des antigènes spécifiques de tumeurs induites, antigènes de deux types : les uns intra-cellulaires, les autres, de surface. Des anticorps sériques dirigés contre ces antigènes sont fréquemment trouvés chez les animaux, mais seuls les antigènes de surface se sont montrés susceptibles de déclencher une réaction limitant le développement de la tumeur. LEWIS a alors cherché à vérifier si de tels antigènes et anticorps pouvaient être retrouvés dans le cas particulier des mélanomes malins. Les méthodes utilisées permettaient de tester les réactions entre cellules tumorales et sérum du même malade, ou de patients différents : ce test se faisant soit par la détermination de la capacité du sérum à inhiber in vitro, en présence de complément,

la croissance ou le métabolisme des cellules de mélanome ; soit par immunofluorescence, afin de juger de la fixation d'anticorps au cytoplasme de cellules tuées, et à la membrane de surface de cellules vivantes. Les résultats ont été très intéressants puisque plus d'un tiers des sérums étudiés ont comporté des anticorps dirigés contre les cellules mélaniques autologues. Ces auto-anticorps ne se retrouvent que lorsque le mélanome est encore localisé, ou peu disséminé ; chez certains malades, à la phase de dissémination de la tumeur les auto-anticorps disparaissent.

Il a été ainsi possible de déceler deux types d'auto-anticorps :

- ceux dirigés contre les antigènes de la membrane cellulaire ; ils sont spécifiques de chaque tumeur, c'est-à-dire que seul le sérum du sujet contient ces anticorps qui sont dirigés contre sa propre tumeur ; ils sont cytotoxiques en présence de complément ;
- ceux réagissant avec les antigènes cytoplasmiques présents dans pratiquement toutes les cellules mélaniques.

De telles constatations ne devaient pas manquer de soulever de multiples questions auxquelles il va falloir s'efforcer de répondre :

- pourquoi les anticorps dirigés contre les antigènes de surface et les antigènes cytoplasmiques sont-ils toujours présents simultanément ?
- pourquoi n'y a-t-il pas d'anticorps anti-cytoplasmiques chez tous les sujets, puisque tous possèdent l'antigène ?

On peut, selon LEWIS, penser que la présence d'un anticorps anti-membrane de surface aboutit à la destruction lente de la cellule, et sont ainsi réalisées les conditions nécessaires à une auto-immunisation contre les antigènes cytoplasmiques.

Les premières recherches ont permis d'établir que les anticorps cytotoxiques appartiennent surtout à la classe IgM ce qui expliquerait que l'activité cytotoxique soit surtout intra-vasculaire (car les molécules d'IgM passent difficilement la barrière vasculaire) ; ainsi la croissance de la tumeur-mère serait exceptionnellement modifiée, alors que les cellules métastatiques isolées seraient, elles, rapidement détruites. Dernière question posée : l'absence d'anticorps dirigés contre la membrane cellulaire témoigne-t-elle d'une absence d'antigènes ?

Les recherches chez les malades atteints de mélanome sont encore peu nombreuses. Citons les deux cas de LEWIS, concernant des formes généralisées, dans lesquels on a trouvé des auto-anticorps dirigés contre la membrane de surface après inoculation intra-veineuse de leurs propres cellules mélaniques irradiées.

FASS et collaborateurs, en Grande-Bretagne (1970), ont publié des travaux sur la réactivité cutanée de malades porteurs de mélanomes malins, vis-à-vis d'extraits cellulaires provenant de leurs propres cellules. Ces extraits étaient riches en antigènes de membrane. Ici les conclusions sont nettes :

- les malades porteurs de tumeurs localisées présentent des réactions d'hypersensibilité retardée contre leurs propres cellules ;
- les malades atteints de formes largement métastasiées ne présentent plus ces réactions.

Or il a été prouvé qu'il ne s'agissait nullement, en cas de réponse négative, d'une anergie cutanée généralisée.

L'interprétation de ces résultats reste délicate ; les réactions d'hypersensibilité retardée sont constatées chez le même type de sujets que le type possédant des anticorps. Un tel parallélisme poserait le problème du rapport entre formation d'anticorps et réaction d'hypersensibilité retardée. Tout se passe enfin comme si un rapport entre les quantités d'antigènes et le nombre de cellules immunologiquement compétentes était décisif pour donner à la réponse immunitaire son type propre.

Question à visée pratique, thérapeutique : la présence d'anticorps et de réaction d'hypersensibilité retardée dans les formes encore limitées est-elle la preuve d'une défense immunitaire spécifique parvenant à contrôler le développement de la tumeur ? LEWIS pense que peut-être les anticorps présents dans le sang sont en mesure d'éliminer les cellules métastatiques intra-vasculaires, en s'opposant par conséquent à leur fixation à distance du foyer primitif ; au contraire, si les anticorps sont absents des lymphatiques régionaux, rien ne s'oppose à la formation de métastases ganglionnaires.

En partant de ces premières données, il était logique de chercher à déclencher des réactions immunitaires chez les malades porteurs de mélanomes malins. MORTON, EILBERT et collaborateurs ont choisi entre autres procédés de production d'anticorps le vaccin B.C.G., parce qu'il a été démontré que ce vaccin exalte les processus immunitaires vis-à-vis d'une grande variété de tumeurs virales ou expérimentales.

Les auteurs ont soumis au B.C.G. huit malades atteints de mélanomes malins : ils ont observé ensuite une hausse du titre des anticorps, une régression temporaire de la tumeur dans quatre cas, une complète rémission dans le cinquième cas : celui-ci donne tous les aspects de la guérison depuis maintenant deux ans et demi. Les sujets qui n'ont pas répondu au traitement par le B.C.G. n'ont pas d'anticorps. Chez ceux qui y répondent, les anticorps antimélanome sont mis en évidence dans le sérum par l'immuno-fluorescence et la fixation du complément. Une étude portant sur 63 malades a montré que le titre en anticorps était plus élevé dans les cas de mélanome localisé que dans les cas avec métastases disséminées ; quand celles-ci se constituent, le titre des anticorps peut tomber à zéro.

Autre constatation chez les sujets porteurs de mélanome localisé, il est possible d'obtenir une sensibilisation au dinitro chlorobenzène ; la plupart des sujets chez qui cette sensibilisation ne peut être obtenue, par contre, sont porteurs de métastases. Le rôle du processus immunitaire paraît donc bien mis en évidence.

Chez les huit malades de MORTON porteurs de formes très graves de mélanome, l'inoculation de B.C.G. a été faite dans les nodules cancéreux, en réservant quelques cas sans traitement, à titre de comparaison.

Les sujets devenus allergiques à la tuberculine ont présenté une élévation du taux des anticorps antimélaniques d'au-moins quatre fois les chiffres initiaux, et une régression observée dans 90 % des 184 nodules inoculés. Les trois sujets restés anergiques au dinitrochlorobenzène n'ont présenté aucune régression des nodules traités.

Le processus immunitaire anti-mélanome n'est pas encore élucidé ; on peut admettre qu'il est à la fois spécifique et non spécifique, qu'il ne se produit que chez les malades réagissant à la tuberculine ; que la sensibilisation retardée s'élabore dans le nodule injecté, mais que le B.C.G. n'a pas de propriété antitumorale directe.

Une autre méthode immunothérapique fait appel au vaccin anti-variologique (HUNTER-CRAIG. 1970) après que PACK, dès 1950, ait préconisé l'emploi thérapeutique du virus de la rage. Une première série de HUNTER-CRAIG concerne dix malades porteurs de mélanome malin et traités par des injections de vaccin antivariologique au niveau des métastases intra-dermiques. Celles-ci ont disparu dans 6 cas sur 10 ; cinq de ces malades étaient encore en bon état de deux à vingt deux mois après le traitement. Toutefois les métastases lymphatiques ou sous-cutanées n'ont répondu que faiblement ou sont restées insensibles à l'action du vaccin. HUNTER-CRAIG s'est demandé quelles étaient les raisons qui permettent au virus de la vaccine de faire disparaître ou de ralentir le développement des métastases. Il est possible que le virus tue directement les cellules malignes, car il les pénètre mieux que les cellules normales. Il est également possible que l'inflammation qu'il produit permet aux anticorps ou aux lymphocytes d'entrer en contact plus intime avec les cellules cancéreuses, ce qui faciliterait la formation d'auto-anticorps cytotoxiques et leur contact avec les cellules néoplasiques.

Une seconde série de HUNTER-CRAIG, publiée par la suite, fait état de 19 malades atteints de métastases évidentes de mélanome malin ; ici encore ont été pratiquées des inoculations de vaccine :

- sur 10 cas de métastases intradermiques : 6 rémissions complètes, 3 rémissions partielles, un résultat nul ;
- sur 9 cas de localisations sous-cutanées et ganglionnaires : 4 rémissions partielles et 5 résultats nuls.

Ces résultats s'inscrivent dans la moyenne des travaux déjà rapportés. Mais on remarquera que l'action de la vaccine reste limitée au lieu même de l'inoculation vaccinale. On ne peut retenir une action directe cytotoxique puisque les infections virales facilitent plutôt la propagation tumorale. On peut discuter une stimulation de la réponse immunologique du malade sous l'action vaccinale, ou le rôle de l'inflammation provoquée par le virus et facilitant la formation d'auto-anticorps. Toujours est-il qu'il s'agit d'une thérapeutique simple, indiquée dans les localisations secondaires intradermiques des mélanomes malins.

Un fait demeure actuellement : le parallélisme entre l'évolution du mélanome et le taux des anticorps anti-mélanome et par voie de conséquence, l'intérêt qu'il peut y avoir à développer l'immunité du malade contre sa tumeur. M.G. LEWIS, du Westminster Hospital de Londres, peut actuellement affirmer que les anticorps antimélanome disparaissent généralement avec l'aggravation de la maladie. Cet auteur a récemment présenté à Villejuif une étude basée sur 103 cas de mélanomes, illustrant les trois stades de gravité de l'affection :

- aux stades I et II : 80 % des malades avaient des anticorps ;
- au stade III, aucun des malades n'en présentait.

LEWIS alors a procédé à l'immunisation de seize malades au stade III avec des cellules de leur propre tumeur irradiées avec 12.000 rads et injectées en six points différents du corps. Des cellules conservées dans l'azote liquide ont été confrontées avec les échantillons de sang prélevés chaque jour. Dès le quatrième jour, les anticorps apparurent et persistèrent un temps variable. D'où la conclusion de LEWIS : c'est le malade qui perd son aptitude à fabriquer des anticorps et non les cellules cancéreuses qui perdent leur pouvoir antigénique.

Bien qu'à ses tout-premiers débuts, l'immunothérapie des mélanomes malins paraît donc justifiée par des constatations biologiques et même parfois cliniques. C'est donc là une voie à exploiter largement pour atténuer la gravité de ces tumeurs.

VIII - CONCLUSIONS.

1) Le mélanome malin ou naevocarcinome est considéré à juste titre comme étant d'une extrême gravité, en particulier lorsqu'il a pour point de départ les membres inférieurs : gravité qui apparaît dans l'évolution spontanée de la lésion, et dans le pourcentage élevé des échecs thérapeutiques, récidives, extension, essaimage à distance. On s'est demandé toutefois si les nouvelles méthodes appliquées en cancérologie n'étaient pas à même d'atténuer un si sombre pronostic. C'est pourquoi, en partant d'une modeste série de neuf cas personnels, mais aussi de la littérature médicale mondiale, nous avons tenté d'établir un bilan des résultats obtenus avec les différentes techniques disponibles à ce jour, tout en réalisant combien une telle estimation est difficile et fragile.

2) Le traitement classique comporte la chirurgie d'exérèse large, au bistouri simple ou au bistouri électrique ; le curage ganglionnaire. Le plus souvent, on procède à une radiothérapie post-opératoire, par contactthérapie, ou par cobalt. La nouvelle méthode de la lymphographie radio-active, qui porte au niveau même des centres ganglionnaires envahis le rayonnement émis par des isotopes, ^{131}I ou ^{32}P , paraît ici pleinement justifiée. Enfin des essais utilisant le laser ont paru encourageants.

3) La chimiothérapie cytotoxique par perfusion artérielle locale, régionale, segmentielle, extra-corporelle, voire continue et prolongée des semaines ou des mois, a donné des résultats intéressants, malgré une tolérance assez difficile.

4) L'immunothérapie enfin semble particulièrement indiquée dans le mélanome, d'après le comportement des anticorps anti-tumeur, très parallèle à la gravité et à l'évolution de la lésion. On peut susciter un renforcement des défenses immunologiques anti-mélanome par l'emploi du B.C.G., du vaccin anti-variolique, et même des cellules néoplasiques du sujet, après leur irradiation. Tout se passe en effet comme si le malade perdait son aptitude à fabriquer des anticorps, alors que les cellules cancéreuses conservent leur pouvoir antigénique.

5) Les nouvelles techniques sont d'application trop récente et aussi trop restreinte pour que leurs résultats puissent être confrontés avec ceux des traitements classiques, qui assurent des survies à 5 ans dans environ 60 % des cas, au stade précoce et selon le volume de la tumeur. Mais il se dégage actuellement l'impression que le mélanome malin ne doit plus être considéré comme toujours rapidement fatal, mais comme devant justifier tous les efforts thérapeutiques.

- B I B L I O G R A P H I E -

- 1 - AMALRIC R. BRANDONE H. COHEN M. SPITALIER J.M.
Pronostic des mélanomes malins cutanés
Marseille Méd. 1969. 106. p. 327-328
- 2 - ARIEL I.M. RESNICK M.I. OROPEZA R.
The intralymphatic administration of radio-active isotopes for
treating malignant melanoma
Surg. Gyn. Obst. 1967. 124. p. 25-39.
- 3 - BESSOT M. DUPREZ A. FAYS J.
La mise en oeuvre de la chimiothérapie anti-cancéreuse régionale
Presse Méd. 12 déc 1970. 78. p. 2367-2370.
- 4 - BETOULIERES P. LAMARQUE J.L. PUJOL H.
Intérêt de la thérapie endolymphatique par le lipiodol radio-
actif dans les hémopathies malignes
Presse Méd. 23 juin 1965. 73. p. 1797-1802.
- 5 - CARTEAUD A. BELAICH S.
Tumeurs de la plante du pied
Presse Méd. 25 décembre 1968. 76. p. 2417-2420.
- 6 - CHARALAMBIDIS P.H. PATTERSON W.P.
Clinical study of 250 patients with malignant melanoma.
Surg. Gyn. Obst. sept 1962. 115. p. 333-341.
- 7 - GELBERG S.
Le diagnostic histologique des naevocarcinomes.
Vie Méd. nov 1970. 51. p. 4907-4920.
- 8 - COX K.R. HART W.S.C. BRUCE P.T.
Lymphography in melanoma : correlation of radiology with pa-
thology
Cancer 1966. 19. p. 637-647.
- 9 - CREECH jr O. KREMENTZ E.T.
Regional perfusion in melanoma of limbs
Ann. Surg. oct 1958. 148. p. 616-632.
Journ. Am. Med. Assoc. 8 juin 1964. 188. p. 855-858.

- 10 - DEGOS R.
Les naevocarcinomes
Revue du Praticien. 1965. 15. p. 1047-1072.

- 11 - DEMOPOULOS H.B.
Effects of reducing de phenylalanine-tyrosine intake of
patients with advanced malignant melanoma
Cancer 1966. 19. p. 657-664.

- 12 - DUFOURMENTEL C. MONLY T. GLICENSTEIN J.
A propos de 341 mélanomes malins cutanés
Mém. Acad. Chir. 1967. 93. p. 410-415.

- 13 - DUPERRAT B.
Anatomo-pathologie des mélanomes. Que peut-on demander à
l'examen histologique de la pièce d'exérèse d'une tumeur
mélanique cutanée ?
Bull. Soc. Fr. Dermat. Syph. 1966. 73. p. 563-609.

- 14 - DUPONT A.
Mélanomes malins
E.M.C. Dermatologie. 5-1968 12760 A-10. p. 1-6.

- 15 - DUPREZ A. BESSOT M. FAYS J.
La chimiothérapie anticancéreuse régionale et séquentielle.
Presse Méd. 12 déc 1970. 78. p. 2365-2366.

- 16 - DURAND J.C.
Schéma directeur du traitement des mélanomes malins
Vie Méd. nov 1970. 51. p. 4937-4942.

- 17 - EPSTEIN E. BRAGG K. LINDEN G.
Biopsy and prognosis of malignant melanoma
Journ. Am. Med. Assoc. 26 mai 1969. 208. p. 1369-1371.

- 18 - ESCANDE J.P.
Etudes immunologiques sur les mélanomes malins
Presse Méd. 28 mars 1970. 78. p. 759.

- 19 - FASS L. HERBERMAN R.B. ZIEGLER J.L. KILIEBWIRE J.W.M.
Immunological studies in malignant melanoma
Lancet 1970. I. p. 116-118.

- 20 - GLICENSTEIN J.
Traitement chirurgical des naevocarcinomes
Vie Méd. nov 1970. 51. p. 4945-4948.

- 21 - GUERIN M. TH. GUERIN R.A. BARGY P. WACHTEL L.
Contribution au traitement des leucoses, des sarcomes gan-
glionnaires et de la lymphogranulomatose maligne par l'asso-
ciation rayons X-phosphore radio-actif 32 P
Journ. Radiol. 1955. 36. p. 945-951.

- 22 - GUERIN R.A. GUERIN M. TH.
Applications diagnostiques et thérapeutiques des radio-
isotopes dans les hémopathies malignes
Vie Méd. juillet 1957. 32. p. 959-963.
Radio-isotopes (détection et thérapeutique des métastases)
Vie Méd. 1958. 39. p. 176-179.

- 23 - GUERIN R.A.
Indications thérapeutiques du radio-phosphate de chrome
colloïdal
Entretiens de Bichat 1961
Sem. Hôp. (Sem. Thérap.). Oct 1961. 37. p. 758-759.

- 24 - GUERIN R.A.
Exposition au laser de tumeurs malignes superficielles.
Résultats précoces
Presse Méd. 27 mai 1967. 75. p. 1345-1346.

- 25 - GUERIN R.A. GUERIN M.TH.
Scintigrammes et scintigraphies osseuses
Presse Méd. 24 fév 1968. 76. p. 449-452.

- 26 - GUERIN R.A. ROY L. OTTENAT P.
Intérêt pratique de la radiothérapie endolymphatique.
Lymphographie isotopique.
Presse Méd. 13 déc 1969. 77. p. 1983-1986.

- 27 - GUMPORT S.L. WRIGHT J.C. GOLOMB F.
Treatment in advanced malignant melanoma with Triethylene-
thiophospharamide
Ann. Surg. fév 1958. 147. p. 232-238.

- 28 - HUNTER-CRAIG P. NEWTON K.A. WESTBURY G. LACEY B.W.
Use of antivariolic vaccine in the treatment of intradermal ;
metastasis of malignant melanoma
Brit. Med. Journ. 30 mai 1970. p. 515-515.

- 29 - IKONOPISOV R.L.
The 32 P uptake test in malignant melanoma of the skin
in Structure and Control of the Melanocyte. p. 325-329.

- 30 - LAGARDE C. TOUCHARD J.
De la radiothérapie des naevocarcinomes
Vie Méd. nov 1970. 51. p. 4951-4954.
- 31 - LAMARQUE J.L. PUJOL H. GENESTRE J.F.
La radiothérapie endolymphatique
Gaz. Méd. Fr. 1968. 75. p. 233-249.
- 32 - LEHMAN jr J.A. CROSS F.S. RICHEY D.G.
Clinical study of forty nine patients with malignant
melanoma
Cancer 1966. 19. p. 611-619.
- 33 - LEMONNIER V.
Le mélanome malin de la naissance à la puberté
Thèse de Paris 1970.
- 34 - LEWIS M.G. IKONOPISOV R.L. MAIRN R.C. PHILLIPS T.M.
et collab.
Immunological studies on malignant melanoma
Brit. Med. Journ. 6 sept 1969. II. p. 547-552.
- 35 - MAILLARD G.F.
Mélanomes malins cutanés. Statistiques de 623 tumeurs
opérées en vingt ans.
A paraître.
- 36 - MAYER M. COLON J.
Pronostic du mélanoblastome cutané
Vie méd. nov 1970. 51. p. 4955-4958.
- 37 - MESTER E. JUHASZ J. VARGA P. KARIKA G.
Contribution à l'application clinique des lasers
Bull. Off. Soc. Chir. Lyon 1969. 65. p. 335-345.
- 38 - MIKOL Cl.
Acquisitions récentes sur les mélanomes malins
Presse Méd. 29 avril 1967. 75. p. 1056.
- 39 - MORTON D.L. EILBERT F.E.
Complete or partial remission of advanced metastatic
melanoma with a preliminary essay of B.C.G. as immunolo-
gical adjuvant
Surgery juill 1970
B.C.G. immunity against malignant melanoma
Med. News Tribune. 13 mars 1970. II. p. 1,4 et 20.

- 40 - NIVINSKAIA M.M. PARCHIKOVA G.M.
Laradiosensibilité des mélanomes malins
Medits inskaia Radiologia. 1966. II. p. 20-26.
- 41 - OBERFIELD R.A. SULLIVAN R.D.
Prolonged and continous regional arterial infusion
chemotherapy in patients with melanoma
Journ. Am. Med. Assoc. 7 juill 1969. 209. p. 75-79.
- 42 - OCHSNER A. HARPOLE D.H.
Malignant melanoma ; its prognosis as influenced by therapy
Ann. Surg. mai 1962. 155. p. 629-638.
- 43 - PACK G.I. GERBER D.M. SCHARNAGEL I.M.
End results in treatment of malignant melanoma. Report of
1,190 cases
Ann. Surg. déc 1952. 136. p. 905-911.
Surgery août 1959. 46. p. 447-460.
- 44 - PICARD J.D. GONGORA R. SZIGETTI R. BILSKI-PASQUIER G.
JAMMET H. ARVAY N.
Considérations techniques et premiers résultats des injections
intra-lymphatiques de lipiodol radio-actif à doses
thérapeutiques.
Ann. Radiol. 1964. 7. p. 179-199.
- 45 - PUISSANT A.
Conduite à tenir devant un naevus
Vie Méd. nov 1970. 51. p. 4921-4934.
- 46 - REVOL L.
La lymphographie radio-active
Gaz. Méd. France. 12 fév 1971. 78. p. 807-820.
- 47 - ROUSSELET G.
Mélanome et traumatisme
Thèse de Paris 1960.
- 48 - SPITALIER J.M.
Diagnostic clinique des mélanomes malins cutanés
Vie Méd. nov 1970. 51. p. 4875-4890.
- 49 - TESKE H.L.
Zur Strahlenbehandlung des malignen Melanome
Behandlungsergebnisse bei 105 patienten
Strahlentherapie 1963. 121. p. 495-499.

- 50 - THOMINE E.
Examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse d'une tumeur noire de la peau chez un adulte
Thèse de Paris 1966.
- 51 - TULLIS J.L.
Triéthylénephosphoramide in treatment of disseminated melanoma
Journ. Am. Med. Assoc. 4 janv 1958. 166. p. 37-41.
- 52 - VERHAEGHE M. DEMAILLE A. LAURENT J.C.
Mode de propagation et principales localisations métastatiques des naevocarcinomes
Vie Méd. nov 1970. 51. p. 4899-4906.
- 53 - PUISSANT A. DUPERRAT B.
Essai d'histopathogénie des naevi mélaniques
Giorn. Ital. Dermatol. Minerva Dermatol.
1969. 44-110. p. 503-507.

- T A B L E d e s M A T I E R E S -
 =====

	pages
I. INTRODUCTION.....	1
II. OBSERVATIONS PERSONNELLES.....	5
III. PRONOSTIC DU MELANOME MALIN DU MEMBRE INFERIEUR.....	15
IV. LA CHIRURGIE.....	23
V. LA RADIOTHERAPIE.....	27
VI. LA CHIMIOOTHERAPIE.....	36
VII. L'IMMUNOTHERAPIE.....	44
VIII. CONCLUSIONS.....	52
BIBLIOGRAPHIE.....	54

